

Estudo Completo

O tratamento para o câncer retal localmente avançado (LARC) em estágio clínico II ou III (T3 / 4, N0 ou positivo para nós) consiste em quimiorradioterapia pré-operatória (quimioRT) seguida de excisão total mesorretal e quimioterapia adjuvante pós-operatória com fluorouracil e oxaliplatina. Essa abordagem confere excelente controle local, com recorrência distante substancialmente mais comum que recorrência local.^{1 1}

A quimioterapia de indução ou consolidação com quimioRT antes da cirurgia para LARC, referida como terapia neoadjuvante total (TNT), foi relatada por vários centros²⁻⁴ com os seguintes benefícios: entrega aprimorada da terapia planejada, aumento da redução do estadiamento, introdução precoce de sistemas sistêmicos ideais quimioterapia para tratar de possíveis micrometástases e avaliação in vivo da quimiossensibilidade. Além disso, a administração de toda quimioterapia no pré-operatório evita a necessidade de terapia no pós-operatório, reduzindo a duração com uma ileostomia divergente e aliviando a necessidade de os pacientes se submeterem à quimioterapia com um estoma.

Um estudo com 61 pacientes tratados no Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) com FOLFOX de indução (ácido folínico, fluorouracil, oxaliplatina) antes da quimioterapia mostrou alta tolerância à terapia e melhores respostas ao tratamento: 22 (36%) dos 61 pacientes tiveram um resposta completa patológica (PCR) ou resposta clínica completa (PCR).³ Esses resultados, juntamente com outros,^{2,4} levaram a National Comprehensive Cancer Network (NCCN) a categorizar o TNT como uma estratégia de tratamento aceitável para o LARC estágio II / III.⁵

Neste estudo, descrevemos os resultados da adoção do TNT como o paradigma de tratamento mais comum para o LARC em um centro abrangente de câncer. Comparamos a tolerância à quimioterapia prescrita, a resposta tumoral e os resultados oncológicos de curto prazo em duas coortes de pacientes: TNT (quimioterapia de indução seguida por quimioterapia) versus quimioterapia pré-operatória e quimioterapia adjuvante planejada.

Métodos

Pacientes

Após obter a aprovação com uma isenção de consentimento informado do conselho de revisão institucional do MSK, identificamos pacientes do LARC atendidos na clínica de oncologia cirúrgica colorretal do MSK de 1º de junho de 2009 a 1º de março de 2015. Definimos o LARC como adenocarcinoma com margem distal de 15 cm ou menos da margem anal na endoscopia, realizada com ultrassom endorretal (ERUS) ou ressonância magnética (RM) como cT3 / cT4 N0 ou cT (qualquer) cN1 / 2, de acordo com as diretrizes da NCCN.⁶ A doença foi estadiada com tomografia computadorizada (TC) do pré-tratamento de tórax, abdome e pelve. Os pacientes foram excluídos se tivessem doença recorrente ou metastática, tratamento cirúrgico prévio para câncer retal ou doença intestinal inflamatória fistulizante concomitante do reto.

Regimes Neoadjuvantes

A terapia neoadjuvante total foi definida como quimioterapia de indução na forma de mFOLFOX6 por 8 ciclos, CAPOX (capecitabina e oxaliplatina) por 5 ciclos,⁷⁻⁹ ou FLOX (fluorouracil / leucovorina semanal e oxaliplatina semanal)¹⁰ antes da quimioterapia (Figura). Regimes quimioterápicos consolidativos ou alternativos foram excluídos (Figura C). O ChemoRT iniciou 2 a 3 semanas após o término da quimioterapia de indução e incluiu 25 a 28 frações de radioterapia com fluorouracil infusional concomitante a 225 mg / m² ou capecitabina oral a 825 mg / m² duas vezes por dia. Os pacientes foram submetidos a radioterapia conformal tridimensional (TRT 3-D) ou radioterapia com intensidade modulada (IMRT) recebendo 45 Gy em frações de 1,8 Gy na pelve, com um aumento de 5,4 Gy no tumor. Nos pacientes com TRC 3D, o aumento envolveu 3 frações adicionais de 1,8 Gy (total de 50,4 Gy em 28 frações), enquanto que nos pacientes com IMRT, o aumento envolveu a dose de pintura para 2,0 Gy por fração (total de 50 Gy em 25 frações).

Os pacientes foram incluídos na quimioterapia com coorte de quimioterapia adjuvante planejada se eles receberam quimioterapia como tratamento inicial com um curso planejado de quatro meses de FOLFOX, CAPOX ou FLOX no pós-operatório. Dados sobre tratamento programado, número de ciclos administrados e reduções de dose foram coletados em registros eletrônicos. As análises comparando a dosagem de quimioterapia no pré-operatório e no pós-operatório foram limitadas ao FOLFOX, porque isso era mais comumente prescrito com agendamento padronizado.

Ressecção

Após a terapia neoadjuvante, os pacientes foram submetidos a proctoscopia repetida, tomografia computadorizada e ressonância magnética. A cirurgia foi realizada de acordo com os princípios de excisão anatômica mesorretal total. A possibilidade de pCR foi discutida com pacientes que demonstraram cCR (ausência de tumor viável na proctoscopia / RM), e os pacientes que optaram por renunciar à ressecção retal, optando pelo tratamento não operatório, foram colocados sob observação cuidadosa.¹¹ A ressecção tardia foi realizada quando havia preocupação clínica com o rebrotamento do tumor ou com a escolha do paciente para sair de uma abordagem não cirúrgica.

pCR e cCR

Definimos pCR como ausência de células tumorais viáveis na amostra de ressecção, conforme descrito anteriormente.^{12, 13} Durante todo o período do estudo, a avaliação do cCR sustentado foi baseada em critérios previamente descritos.^{14 - 16} Utilizamos o termo resposta completa (RC) para definir a proporção de pacientes que tiveram PCR determinada após a cirurgia ou tiveram PCR por 12 meses ou mais enquanto estavam sob vigilância não operatória. A marca de 12 meses foi escolhida porque a maioria dos rebrotamentos locais após cCR aparente ocorre nesse período; portanto, é provável que os cCRs além desse período sejam mantidos.¹¹

Análise Estatística

Os dados são apresentados como medianas com intervalo interquartil (IQR), a menos que indicado de outra forma. Os grupos foram comparados usando os testes do χ^2 ou Kruskal-Wallis. Associações entre variáveis individuais e RC foram avaliadas com regressão logística binária. O nível de significância foi de $P < 0,05$. As análises foram realizadas com o software estatístico R¹⁷ (versão 3.2.5, R Foundation) e SAS (versão 9.3; SAS Institute, Inc).

Resultados

Os planos de tratamento para 811 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão são mostrados na Figura A. No total, 320 pacientes foram tratados com quimioRT com paradigma de quimioterapia adjuvante planejada e 410 pacientes foram tratados com TNT. Foram excluídos pacientes submetidos à cirurgia isoladamente (n = 13) ou quimioterapia (n = 68).

Na quimioterapia com coorte de quimioterapia adjuvante planejada, 296 dos 320 pacientes foram submetidos à cirurgia dentro de 12 meses após o término da terapia neoadjuvante; 49 (17%) tiveram um pCR. Os 24 restantes (8%) dos 320 pacientes não foram submetidos a cirurgia em 12 meses; 19 desses 24 (79%) tiveram uma PCR sustentada com tratamento não cirúrgico. Cinco pacientes apresentaram comorbidades médicas que impediam a cirurgia ([Figura B](#)).

No grupo TNT, 410 pacientes foram tratados com quimioterapia e quimioterapia sistêmica. Desses, 102 pacientes receberam quimioterapia com quimioterapia consolidada ou dividida e foram excluídos. Portanto, a coorte de TNT inclui 308 pacientes tratados com FOLFOX de indução (n = 288), CAPOX (n = 17) ou FLOX (n = 3). Desses, 235 (76%) foram submetidos a cirurgia dentro de 12 meses após a conclusão do TNT; 43 (18%) apresentaram PCR. Os 73 restantes (24%) não foram operados em 12 meses; 67 (92%) tiveram um CRC sustentado e tratamento não cirúrgico eleito. Um paciente recusou a cirurgia e cinco pacientes tiveram comorbidades médicas que impediam a cirurgia ([Figura C](#)).

[A tabela 1](#) detalha as características clínicas e patológicas dos pacientes nas duas coortes. Os pacientes do grupo quimioterapia com quimioterapia adjuvante planejada eram um pouco mais velhos e menos propensos a ter doença clínica em estágio III do que o grupo TNT. Os pacientes do grupo quimioterapia com quimioterapia adjuvante planejada tiveram maior probabilidade de serem tratados mais cedo no período do estudo. Entre 2009 e 2011, 217 (89%) dos 245 receberam quimioterapia com quimioterapia adjuvante planejada, em comparação com 38 (20%) de 125 entre 2014 e 2015 (diferença absoluta, 68%; $P < 0,001$), refletindo a mudança institucional no tratamento estratégia (eFigure no [suplemento](#)).

Dos 539 pacientes nos quais o estadiamento foi realizado no MSK, os dados estavam disponíveis para 245 pacientes no ChemoRT com coorte de terapia adjuvante planejada e 294 pacientes no grupo de TNT. A modalidade de estadiamento evoluiu de ERUS para RM durante o período. Entre 2009 e 2011, 67 (35%) dos 190 pacientes foram tratados exclusivamente com ERUS e 123 (65%) com RM em comparação com 4 (2%) de 172 somente com ERUS e 168 (98%) com RM em 2014 a 2015. Portanto, a RM foi usada em 442 de 539 pacientes: 160 (65%) de 245 pacientes no ChemoRt com coorte de terapia adjuvante planejada e 282 (96%) de 294 pacientes na coorte

de TNT (diferença absoluta de 31%; $P < .001$) (quadro 1) Nos pacientes submetidos à cirurgia em 12 meses, o tempo médio para cirurgia após terapia neoadjuvante foi maior no grupo TNT (56 [IQR, 48-71] dias versus 63 [IQR, 52-75] dias, $P < 0,002$). O tratamento não operatório foi mais comum na coorte de TNT: uma proporção maior de pacientes da coorte de TNT não foi submetida a cirurgia em 12 meses (73 [24%] de 308 vs 24 [8%] de 320; diferença absoluta de 16%; $P < .001$). A cirurgia minimamente invasiva foi mais comum na coorte TNT (169 [72%] de 265 vs 140 [47%] de 296; diferença absoluta de 25%; $P < 0,001$). As taxas de desvio de ileostomia após baixa ressecção anterior foram comparáveis (quimioRT com taxa de ileostomia planejada de coorte de quimioterapia adjuvante 195 [85,5%] de 228, vs taxa de ileostomia de coorte de TNT 161 [87,5%] de 184; diferença absoluta de 2%; $P = 0,56$) , mas o fechamento do estoma ocorreu mais cedo no grupo TNT (fechamento em 15 semanas, 113 [72%] de 157 vs 176 [9%] de 193; diferença absoluta, 63%; $P < 0,001$).

Dosagem e tolerância ao FOLFOX

Para análise da dosagem prescrita e recebida de FOLFOX, incluímos 101 do total de 230 pacientes na quimioterapia e coorte de quimioterapia adjuvante planejada e 249 pacientes na coorte de TNT porque receberam todo o tratamento no MSK com informações de dosagem disponíveis no prontuário eletrônico. Os pacientes foram tratados de acordo com as diretrizes da NCCN, que incluem FOLFOX por 4 meses. A tabela 1 do suplemento lista as doses prescritas e recebidas de fluorouracil e oxaliplatina. A análise do fluorouracil mostrou que o grupo TNT teve doses médias mais altas recebidas (96% [IQR, 93% -99%] vs 88% [IQR, 86% -90%], $P = 0,003$), menos reduções de dose (51 [50%] de 101 vs 64 [26%] de 249; diferença absoluta 25%; $P < 0,001$), proporções maiores recebendo mais de 75% (231 [93%] de 249 vs 80 [79%] de 101; diferença absoluta, 14%; $P < 0,001$) e mais de 90% (209 [84 %] de 249 vs 56 [55%] de 101; diferença absoluta, 29%; $P < 0,001$) da dose planejada e uma proporção mais alta recebendo mais de 6 ciclos (236 [95%] de 249 vs 84 [83%] de 101; diferença absoluta, 22%; $P < 0,001$) em comparação com quimioRT e quimioterapia adjuvante planejada. Da mesma forma, para a oxaliplatina, o grupo TNT teve doses médias mais altas recebidas (90% [IQR, 89% -91%] vs 73% [IQR, 69% -77%]; $P < 0,001$), menos reduções de dose (134 [54 %] de 249 vs 77 [76%] de 101; diferença absoluta, 22%; $P < 0,001$), proporções maiores de pacientes que recebem mais de 75% (210 [84%] de 249 vs 60 [60%] de 101; diferença absoluta, 24%; $P < 0,001$) e mais de

90% (152 [61%] de 249 vs 28 [28%] de 101; diferença absoluta, 33%; $P < 0,001$) da dose planejada, com uma proporção maior recebendo mais de 6 ciclos (214 [86%] de 249 vs 64 [63 %] de 101; diferença absoluta, 23%; $P < 0,001$).

Respostas Clínicas e Patológicas

A Tabela 2 detalha os dados de RC, incluindo pCR e cCR sustentado. Na quimioterapia com coorte de quimioterapia adjuvante planejada, 49 [17%] dos 296 pacientes submetidos à cirurgia nos 12 meses seguintes à terapia pré-operatória apresentaram PCR, enquanto 19 (6%) dos 320 não realizaram cirurgia e tiveram PCR em 12 meses. A taxa de RC aos 12 meses após a conclusão da quimioRT neoadjuvante (combinando pCR e cCR) foi de 21%. Para 94 pacientes com doença clínica em estágio II e 226 com doença clínica em estágio III, as taxas de RC foram de 25% e 20%, respectivamente.

Entre os 308 pacientes da coorte de TNT, 43 (18%) dos pacientes submetidos à cirurgia em 12 meses apresentaram PCR, enquanto 67 (22%) dos 308 não realizaram cirurgia e tiveram PCR em 12 meses. A taxa combinada de RC (pCR e cCR) aos 12 meses foi de 36%. Para 43 pacientes com doença clínica em estágio II e 265 com doença clínica em estágio III, as taxas de RC foram de 54% e 33%, respectivamente. Para eliminar o tempo de cirurgia como um fator de confusão, uma análise adicional foi realizada excluindo pacientes submetidos à cirurgia 8 semanas ou menos após a terapia neoadjuvante. A taxa de RC permaneceu mais alta em 41% na coorte TNT (93 de 226) vs 27% na quimioterapia com coorte de quimioterapia adjuvante planejada (45 de 166) (diferença absoluta, 14%; $P = 0,004$).

As análises de regressão identificaram a idade (usando <65 anos como categoria de referência: 65-75 anos; OR 0,98; IC95% 0,63-1,36; $P = 0,70$; > 75 anos; OR 3,28; IC95% 1,81-5,95 ; $P < 0,001$), tempo de diagnóstico recente (usando 2009-2011 como categoria de referência: 2012-2013; OR 1,84; IC95% 1,20-2,83; $P < 0,005$; 2014-2015; OR 1,72; 95% IC, 1,10-2,67; $P = 0,02$), estágio T clínico inferior (usando cT4 como categoria de referência: cT3; OR 1,86; IC95% 0,89-3,91; $P = 0,10$; cT1-2; OR 4,07; IC95%, 1,61-10,33; $P = 0,003$) e TNT (OR, 2,06; IC95%, 1,44-2,96; $P < 0,001$) a ser associado à RC (pCR ou cCR) aos 12 meses (tabela 2 no suplemento).

Pacientes acompanhados com cCR

Por definição, para este estudo, todos os pacientes considerados com cCR sustentado não apresentaram evidências de rebrota do tumor por pelo menos 12 meses. Além disso, nenhum paciente com CCR sustentada desenvolveu recidiva distante em 12 meses. No grupo de quimioterapia com quimioterapia adjuvante planejada, 19 (6%) do total de 320 pacientes com cCR sustentado foram tratados no período não cirúrgico por mais de 12 meses. e 10 (91%) dos 11 pacientes com acompanhamento de 24 meses tiveram uma PCR durável. No grupo TNT, 67 (22%) dos 308 pacientes tiveram uma PCR sustentada e foram tratados no período não cirúrgico por mais de 12 meses. Dos 31 pacientes com acompanhamento de 24 meses, 27 (87%) tiveram uma PCR durável.

Discussão

Para nosso conhecimento, este estudo de instituição única representa a maior série publicada de pacientes com LARC tratados com quimioterapia neoadjuvante, seguida por quimioRT. Comparado com quimioRT com quimioterapia adjuvante planejada, os pacientes que receberam TNT eram mais propensos a concluir quimioterapia planejada com menos reduções de dose. Os pacientes que receberam TNT também tiveram maior resposta ao tratamento, alcançando taxas mais altas de RC. Nossos achados são consistentes com estudos anteriores, demonstrando maior conformidade e menores taxas de eventos tóxicos para regimes baseados em TNT, embora as taxas de resposta nesses estudos tenham variado, com taxas de pCR variando de 14% a 36%. ^{2, 18, 19}

Em alguns pacientes, o TNT facilita o fechamento precoce da ileostomia após baixa ressecção anterior poupadora de esfíncter, e em outros pacientes pode facilitar uma abordagem não operatória. A avaliação da resposta à terapia neoadjuvante exige a contabilização tanto da PCR quanto nos pacientes submetidos à cirurgia, bem como da PCR sustentada naqueles que optam pelo tratamento não operatório. Utilizamos o termo RC para incluir pCR e RC sustentado por mais de 12 meses. Nesta coorte de TNT, 43 (18%) dos 235 pacientes submetidos à cirurgia tiveram um PCR, e 67 (22%) adicionais de todos os 308 pacientes optaram pela terapia não operatória e tiveram um PCR controlado por pelo menos 12 meses. Isso resultou em um CR combinado (pCR ou cCR aos 12 meses) sendo observado em 110 (36%) de 308 pacientes. Um pCR de 18% é menor do que o relatado em outros estudos, mas reflete o

fato de uma alta proporção de pacientes atingir um cCR sustentado e optar por tratamento não cirúrgico. Pacientes com tumores clínicos em estágio II apresentaram uma taxa de RC mais alta do que pacientes com tumores clínicos em estágio III (23 [54%] de 43 vs 87 [33%] de 265, respectivamente). As taxas de RC patológicas em outros estudos de TNT variam de 14% a 36%, embora a comparação direta seja limitada por diferenças nos critérios de inclusão (alguns estudos incluíram doença em estágio I), modalidades de estadiamento e tratamento variável de CCRs.¹⁸⁻²¹ A taxa de RC na quimioterapia com coorte de quimioterapia adjuvante planejada foi de 68 (21%) de 320, comparável às taxas obtidas em ensaios clínicos randomizados.²²⁻²⁴

Utilizamos um limite de 12 meses para determinar a PCR sustentada, o que é suportado na literatura, porque mais de 70% do rebrota local ocorrerá em 12 meses.^{6, 11, 25-27} Dos 531 pacientes submetidos à cirurgia em 12 meses, 443 (83%) tiveram ressecções em 12 semanas; 78 (18%) tinham pCRs. Setenta e sete (11%) fizeram cirurgia entre 12 e 26 semanas; 7 (9%) tinham pCRs. Onze (2%) fizeram cirurgia entre 26 e 52 semanas; 5 (45%) tinham pCRs. Após 26 semanas, a maioria dos pacientes foi submetida a cirurgia como resultado de preocupação clínica ou radiológica para o rebrotamento do tumor, mas como quase metade desses pacientes apresentou PCR, é evidente que a identificação precisa de respostas completas duráveis permanece um desafio.

Também avaliamos taxas duradouras de cCR sustentadas em 24 meses para pacientes com acompanhamento adequado. Um (9%) de 11 pacientes e 4 (13%) de 31 pacientes com cCR sustentada em 12 meses tiveram rebrota local do tumor em 24 meses no quimioRT com quimioterapia adjuvante planejada e grupos TNT, respectivamente. Esses dados suportam o uso do limite de 12 meses para identificar os cCRs mais duráveis. No entanto, com acompanhamento adicional, esse limite pode mudar.

O presente estudo definiu o TNT como quimioterapia de indução seguida de quimioterapia, mas os regimes de quimioterapia de consolidação (administrados após quimioterapia e antes da cirurgia) são outra forma de TNT (Figura C) que está sendo investigada. A programação ideal da quimioterapia em relação à quimioterapia é desconhecida e está sujeita a um estudo clínico randomizado em andamento.^{28.}

Durante o período do estudo, o estadiamento e o tratamento do LARC no MSK evoluíram com a adoção da ressonância magnética (substituição do ERUS) para estadiamento local, aumento do uso de TNT e aumento do intervalo entre quimiorradiação e cirurgia. O aumento do uso da RM nos anos posteriores do estudo pode ter implicações na interpretação desses resultados. Por exemplo, o aumento do uso de ressonância magnética poderia potencialmente explicar a maior taxa de doença clinicamente positiva para o nó no grupo TNT. No entanto, supomos que esse achado esteja relacionado à tendência de os médicos prescreverem TNT no início do período do estudo para tumores mais avançados. A análise repetida de pacientes submetidos à ressonância magnética confirma taxas mais altas de tumores clinicamente positivos para linfonodos e cT4 na coorte de TNT. Essa variação entre as coortes não era mais aparente entre 2014 e 2015 (n = 185).

O tempo entre a conclusão da terapia neoadjuvante e a cirurgia também se prolongou durante o período do estudo, com base em evidências crescentes de que operar 12 semanas após a radioterapia é seguro com uma resposta melhorada ao tratamento.^{29, 30} O tempo entre a terapia neoadjuvante e a cirurgia foi maior na coorte de TNT, porque esse foi o tratamento dominante nos últimos anos. Para eliminar o tempo de cirurgia como um fator de confusão, repetimos a análise excluindo pacientes submetidos à cirurgia 8 semanas ou menos após a radioterapia. A maior taxa de RC (pCR e cCR combinada) no grupo TNT persistiu.

O tratamento não operatório aumentou durante o período do estudo. Uma proporção maior que recebeu TNT optou por uma abordagem não cirúrgica em comparação com quimioterapia e quimioterapia adjuvante planejada. Neste estudo não randomizado, não podemos atribuir definitivamente esse achado ao TNT. No entanto, o TNT pode otimizar o potencial de cCRs, potencialmente expandindo o papel do tratamento não cirúrgico no LARC.

Limitações

Nosso estudo é limitado por seu desenho retrospectivo. Existem diferenças potencialmente importantes entre os grupos que podem ter resultados confusos. Por exemplo, a maior proporção de pacientes com cT4 e clinicamente positivos para os nós na coorte de TNT subestimou o efeito do tratamento no grupo de TNT. Por outro lado, o tempo mais longo entre o término do tratamento e a cirurgia, juntamente com a recorrência do diagnóstico, pode estar associado

a maiores respostas ao tratamento na coorte de TNT. As análises dos efeitos do tratamento podem ser limitadas por tendências temporais, outras diferenças na linha de base, incluindo diferenças na modalidade de estadiamento entre as duas coortes (Tabela 1) e alterações não reconhecidas na prática durante o período do estudo.

Com acompanhamento limitado, não se sabe se o TNT, que otimiza a dosagem da quimioterapia sistêmica, melhora a sobrevida livre de doença. É necessária uma investigação mais aprofundada com dados maduros de acompanhamento. No entanto, a associação entre TNT e RC é encorajadora, porque a resposta do tumor está associada a resultados a longo prazo.³¹ Embora não sejam avaliadas rotineiramente nesses pacientes, as características moleculares têm potencial para influenciar a resposta ao FOLFOX e à TRC. Trabalhos futuros com o objetivo de determinar o papel do perfil molecular de pré-tratamento, incluindo o status MSI no LARC, representam uma importante prioridade de pesquisa.

Embora os dados definitivos sobre efeitos tóxicos não estejam disponíveis, as doses mais altas de quimioterapia prescritas na coorte de TNT podem refletir uma melhor tolerância, consistente com outros estudos^{2, 18} e com um ensaio clínico randomizado,¹⁹ em que taxas mais baixas de grau 3 a 4 relacionadas ao tratamento eventos foram relatados para quimioterapia pré-operatória vs pós-operatória em LARC. Embora um estudo clínico prospectivo randomizado seja definitivo, o TNT já foi adotado pelas diretrizes da NCCN⁵ e incorporado aos estudos do LARC. Por exemplo, TNT é a espinha dorsal de [NCT02921256](#), um ensaio clínico de fase II, randomizado e multiarm, no qual os pacientes recebem FOLFOX de indução antes da randomização para quimiorradiação padrão ou uma variedade de sensibilizadores e radiação.

Uma crítica esperada da abordagem é que ela não permite estratégias de tratamento adaptativas baseadas em achados patológicos após quimiorradiação. Isso poderia levar a um tratamento excessivo em potencial do LARC com quimioterapia sistêmica, especialmente para a doença clínica em estágio II. Um subconjunto de 43 pacientes estava clinicamente em estágio II, mas notavelmente, essa coorte teve a maior resposta, apoiando o uso de TNT como parte de uma estratégia de preservação de órgãos no LARC. No entanto, o uso de quimioterapia sistêmica na doença clínica em estágio II pode expor os pacientes a efeitos tóxicos desnecessários relacionados ao tratamento, incluindo neuropatia

relacionada à oxaliplatina e até hospitalização. O uso de quimioterapia sistêmica para LARC está de acordo com a abordagem de consenso de acordo com as diretrizes da NCCN, que são aceitos e seguidos em nossa instituição e em que a terapia sistêmica adjuvante é baseada no estágio clínico e não no estágio patológico final. Assim, relatamos diferenças na resposta e tolerância do tratamento neoadjuvante versus adjuvante, e não na omissão da quimioterapia.

Conclusões

A terapia neoadjuvante total foi associada à melhora na administração de terapia sistêmica e ao aumento da resposta ao tratamento, além de oferecer uma plataforma promissora para protocolos não operativos de vigília e espera. O acompanhamento a longo prazo é necessário para determinar se a quimioterapia sistêmica precoce melhora o resultado geral.

[De volta ao topo](#)

[Artigo Informações](#)

Autor correspondente: Martin R. Weiser, MD, Serviço Colorretal, Departamento de Cirurgia, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Ave, Nova York, NY 10065 (weiser1@mskcc.org).

Aceito para publicação: 21 de dezembro de 2017.

Publicado on-line: 22 de março de 2018. doi: [10.1001 / jamaoncol.2018.0071](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.0071)

Contribuições dos autores: O Dr. Weiser teve acesso total a todos os dados do estudo e assume a responsabilidade pela integridade dos dados e pela precisão da análise dos dados. Drs Cercek e Roxburgh contribuíram igualmente.

Conceito e projeto do estudo: Cercek, Roxburgh, Temple, Nash, Garcia-Aguilar, Saltz, Weiser.

Aquisição, análise ou interpretação de dados: Cercek, Roxburgh, Strombom, Smith, Nash, Guillem, Paty, Yaeger, Stadler, Seier, Gonen, Segal, Reidy-Lagunes, Varghese, Shia, Vakiani, Wu, Crane, Gollub, Garcia -Aguilar, Saltz, Weiser.

Redação do manuscrito: Cercek, Roxburgh, Smith, Templo, Guillem, Reidy-Lagunes, Saltz, Weiser.

Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual importante: Cercek, Roxburgh, Strombom, Smith, Templo, Nash, Guillem, Paty, Yaeger, Stadler, Seier, Gonen, Segal, Varghese, Shia, Vakiani, Wu, Crane, Gollub, Garcia- Aguilar, Saltz, Weiser.

Análise estatística: Roxburgh, Temple, Seier, Gonen, Crane, Weiser.

Financiamento obtido: Weiser.

Suporte administrativo, técnico ou material: Cercek, Strombom, Smith, Paty, Segal, Varghese, Vakiani, Wu, Weiser.

Supervisão do estudo: Cercek, Guillem, Saltz, Weiser.

Divulgações de Conflito de Interesses: Nenhum relatado.

Financiamento / Apoio: Apoio ao Centro de Câncer do National Cancer Institutes (NCI) P30 CA 008748.

Papel do Financiador / Patrocinador: O NCI não teve nenhum papel no desenho e na condução do estudo; coleta, gerenciamento, análise e interpretação dos dados; preparação, revisão ou aprovação do manuscrito; e decisão de submeter o manuscrito para publicação.

Contribuições adicionais: Agradecemos a Arthur Gelmis, BS, Departamento de Cirurgia, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, pela assistência editorial. Ele não foi compensado.

Referências

1

Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Câncer colorretal. *Lancet* . 2010; 375 (9719): 1030-1047.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

2)

Chau I, Brown G, Cunningham D, et al. Capecitabina e oxaliplatina neoadjuvantes, seguidas de quimiorradiação síncrona e excisão total mesorretal no câncer retal de baixo risco definido por ressonância magnética. *J Clin Oncol* . 2006; 24 (4): 668-674.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

3)

Cercek A, Goodman KA, Hajj C, et al. Primeiro, quimioterapia neoadjuvante, seguida de quimiorradiação e, em seguida, cirurgia,

no tratamento do câncer retal localmente avançado. *J Natl Compr Canc Netw* . 2014; 12 (4): 513-519.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

4)

Fernandez-Martos C, Garcia-Albeniz X, Pericay C, et al. Quimiorradiação, cirurgia e quimioterapia adjuvante versus quimioterapia de indução seguida de quimiorradiação e cirurgia: resultados a longo prazo do estudo randomizado espanhol GCR-3 fase II. *Ann Oncol* . 2015; 26 (8): 1722-1728.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

5)

Rede Nacional de Câncer Compreensiva. Diretrizes da NCCN: câncer retal. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf . Acesso em 2 de fevereiro de 2017. 2016.

6

Appelt AL, Pløen J, Harling H, et al. Quimiorradioterapia em altas doses e espera vigilante pelo câncer retal distal: um estudo observacional prospectivo. *Lancet Oncol* . 2015; 16 (8): 919-927.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

7)

Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabina mais oxaliplatina em comparação com fluorouracil e ácido folínico como terapia adjuvante para o câncer de cólon em estágio III. *J Clin Oncol* . 2011; 29 (11): 1465-1471.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

8)

Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabina mais oxaliplatina em comparação com fluorouracil / ácido folínico como terapia adjuvante para câncer de cólon em estágio III: resultados finais do estudo randomizado controlado de fase III NO16968. *J Clin Oncol* . 2015; 33 (32): 3733-3740.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

9

Schmoll HJ, Twelves C, Sun W, et al. Efeito da adjuvante capecitabina ou fluorouracil, com ou sem oxaliplatina, nos resultados de sobrevida no câncer de cólon em estágio III e no efeito da oxaliplatina na sobrevida pós-recidiva: uma análise combinada dos dados individuais de pacientes de quatro ensaios clínicos randomizados. *Lancet Oncol* . 2014; 15 (13): 1481-1492.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

10)

Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatina como terapia adjuvante para o câncer de cólon: resultados atualizados do estudo NSABP C-07, incluindo análises de sobrevivência e subconjunto. *J Clin Oncol* . 2011; 29 (28): 3768-3774.[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

11)

Smith JJ, OS Chow, Eaton A, et al. Preservação de órgãos em pacientes com câncer retal com resposta clínica completa após terapia neoadjuvante. *J Clin Oncol* . 2015; 33 (Suppl. 3): resumo. 509.[Google ScholarCrossref](#)

12)

Trakarnsanga A, Gönen M, Shia J, et al. Comparação de sistemas de regressão tumoral para câncer retal localmente avançado após tratamento com multimodalidade. *J Natl Cancer Inst* . 2014; 106 (10): dju248.[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

13)

Washington MK, Berlin J, Branton P, et al; Membros do Comitê de Câncer, College of American Pathologists. Protocolo para o exame de amostras de pacientes com carcinoma primário de cólon e reto. *Arch Pathol Lab Med* . 2009; 133 (10): 1539-1551.[PubMedGoogle Scholar](#)

14)

Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, et al. Tratamento cirúrgico versus não cirúrgico para câncer retal distal em estágio 0 após terapia de quimiorradiação: resultados a longo prazo. *Ann Surg* . 2004; 240 (4): 711-717.[PubMedGoogle Scholar](#)

15

Habr-Gama A, Perez RO, Wynn G, Marks J, Kessler H, Gama-Rodrigues J. Resposta clínica completa após terapia de quimiorradiação neoadjuvante para câncer retal distal: caracterização de achados clínicos e endoscópicos para padronização. *Dis Colon Rectum* . 2010; 53 (12): 1692-1698.[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

16

Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Política de espera e resposta para respondentes clínicos completos após quimiorradiação para câncer retal. *J Clin Oncol* . 2011; 29 (35): 4633-4640.[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

17

R Equipe principal. R: uma linguagem e ambiente para computação estatística, 2014. <http://www.R-project.org> . Acessado em 5 de julho de 2017.

18

Nogué M, Salud A, Vicente P e outros; Grupo de Estudo AVACROSS. Adição de bevacizumabe à terapia de indução XELOX mais quimiorradioterapia concomitante à capecitabina na quimioterapia por ressonância magnética definida como baixo prognóstico do câncer retal localmente avançado com diagnóstico por imagem por ressonância magnética: o estudo AVACROSS. *Oncologista* . 2011; 16 (5): 614-620. [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

19

Fernández-Martos C, Pericay C, Aparicio J, et al. Fase II, estudo randomizado de quimiorradioterapia concomitante seguida de cirurgia e capecitabina adjuvante mais oxaliplatina (CAPOX) em comparação com CAPOX de indução seguido de quimiorradioterapia e cirurgia concomitante em câncer retal localmente definido por ressonância magnética: Grupo câncer de reto 3. *J Clin Oncol* . 2010; 28 (5): 859-865. [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

20

Garcia-Aguilar J., Chow OS, Smith DD, et al; Momento da resposta do câncer retal ao consórcio de quimiorradiação. Efeito da adição de mFOLFOX6 após quimiorradiação neoadjuvante no câncer retal localmente avançado: um estudo de fase 2 multicêntrico. *Lancet Oncol* . 2015; 16 (8): 957-966. [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

21

Chua YJ, Barbachano Y, Cunningham D, et al. Capecitabina e oxaliplatina neoadjuvantes antes da quimiorradioterapia e excisão total mesorretal no câncer retal de baixo risco definido por RM: um estudo de fase 2. *Lancet Oncol* . 2010; 11 (3): 241-248. [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

22)

Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Resposta primária do tumor à quimiorradiação pré-operatória com ou sem oxaliplatina no câncer retal localmente avançado: resultados patológicos do estudo randomizado de fase III STAR-01. *J Clin Oncol* . 2011; 29 (20): 2773-2780. [PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

23

Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Resultado clínico do estudo randomizado ACCORD 12/0405 PRODIGE 2 em câncer retal. *J Clin Oncol* . 2012; 30 (36): 4558-4565.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

24

Rödel C, Graeven U, Fietkau R, et al; Grupo de Estudo Alemão sobre Câncer Retal. Oxaliplatina adicionada à quimiorradioterapia pré-operatória à base de fluorouracil e quimioterapia pós-operatória do câncer retal localmente avançado (estudo alemão CAO / ARO / AIO-04): resultados finais do ensaio multicêntrico, aberto, randomizado, fase 3. *Lancet Oncol* . 2015; 16 (8): 979-989.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

25)

Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, et al. Tratamento não operatório do câncer retal com resposta clínica completa após terapia neoadjuvante. *Ann Surg* . 2012; 256 (6): 965-972.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

26)

Renehan AG, Malcomson L., Emsley R. et al. Abordagem de observação e espera versus ressecção cirúrgica após quimiorradioterapia em pacientes com câncer retal (o projeto OnCoRe): uma análise de coorte correspondente à propensão ao escore. *Lancet Oncol* . 2016; 17 (2): 174-183.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

27

Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Padrões de falha e sobrevida no tratamento não operatório do câncer retal distal em estágio c0 após terapia de quimiorradiação neoadjuvante. *J Gastrointest Surg* . 2006; 10 (10): 1319-1328.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

28

Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al; Consórcio de Câncer Retal. Preservação de órgãos em adenocarcinoma retal: um estudo controlado randomizado de fase II avaliando a sobrevida livre de doença em 3 anos em pacientes com câncer retal localmente avançado, tratados com quimiorradiação mais quimioterapia de indução ou consolidação e excisão total mesorretal ou tratamento não cirúrgico. *BMC Cancer* . 2015; 15: 767.[PubMed](#)[Google Scholar](#)[Crossref](#)

29

Habr-Gama A, Perez RO, Proscurshim I, et al. Intervalo entre cirurgia e terapia de quimiorradiação neoadjuvante para câncer retal distal: a cirurgia tardia tem impacto no resultado? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* . 2008; 71 (4): 1181-1188.[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)

30)

Kalady MF, Campos-Lobato LF, Stocchi L, et al. Fatores preditivos da resposta completa patológica após quimiorradiação neoadjuvante para câncer retal. *Ann Surg* . 2009; 250 (4): 582-589.[PubMedGoogle Scholar](#)

31

Quah HM, Chou JF, Gonen M, et al. O estágio patológico é o mais prognóstico da sobrevida livre de doença em pacientes com câncer retal localmente avançados após quimiorradiação pré-operatória. *Câncer* . 2008; 113 (1): 57-64.[PubMedGoogle ScholarCrossref](#)